



15 DEC 2004

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

REC'D 13 OCT 2003

WIFO PCT

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 09 SEP. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

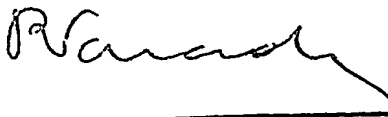
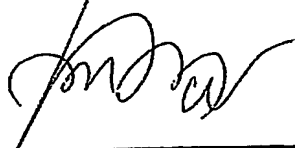
**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2**

**Important** Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 100600

<b>REMISE DES PIÈCES</b> <b>DATE</b> 18 JUIN 2002 <b>LIEU</b> 75 INPI PARIS <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> 0207507 <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b> <b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI</b> 18 JUIN 2002		<b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> Peter VARADY SANOFI-SYNTHELABO Département Brevets 174 avenue de France 75013 Paris FRANCE	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> SSL 0099 / PV			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Phényl- et pyridyl-pipérazines, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SANOFI-SYNTHELABO	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		3 9 5 0 3 0 8 4 4	
Code APE-NAF		7 4 1 J	
Adresse	Rue	174 avenue de FRANCE	
	Code postal et ville	75013	PARIS
Pays		FRANCE	
Nationalité		française	
N° de téléphone (facultatif)		01.41.24.12.52	
N° de télécopie (facultatif)		01.41.24.53.95	
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE <b>18 JUIN 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0207507</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		SSL 0099 / PV	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société			
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Peter VARADY PG 9395		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  	

La présente invention concerne de nouvelles phényl- et pyridyl- pipérazines, les compositions pharmaceutiques les contenant et un procédé pour leur préparation.

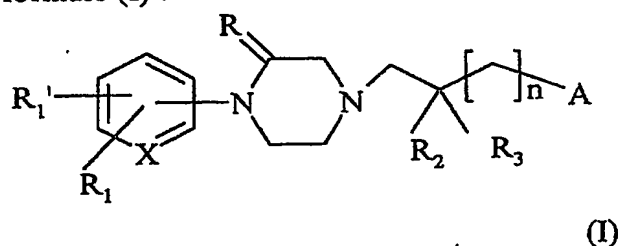
US3,188,313 décrit des pipérazines substituées par un radical indolyl-alkyle montrant une activité sur le système nerveux central, sur le système cardiovasculaire et sur les systèmes musculaire et osseux.

WO01/29026 décrit certaines tétrahydro-pyridines, substituées par un radical quinolinyl-alkyle ou isoquinolinyl-alkyle à activité sur la modulation du TNF-alpha (de l'anglais Tumour Necrosis Factor).

Le TNF-alpha est une cytokine qui a récemment suscité de l'intérêt en tant que médiateur de l'immunité, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de la fibrose etc. Ce médiateur est copieusement présent dans le tissu synovial enflammé et exerce un rôle important dans la pathogenèse de l'autoimmunité (Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32:241-250).

Il a été maintenant trouvé que, des pipérazines portant un radical quinolinyl-alkyle ou isoquinolinyl-alkyle possèdent une puissante activité vis-à-vis de la modulation du TNF-alpha.

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des pipérazines de formule (I) :



dans laquelle

X représente N ou CH ;

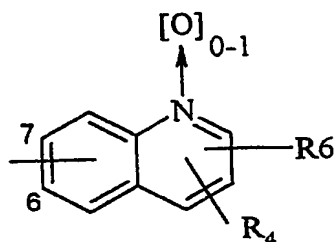
R représente deux atomes d'hydrogène ou un atome d'oxygène;

R<sub>1</sub> et R<sub>1</sub>' représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF<sub>3</sub> ;

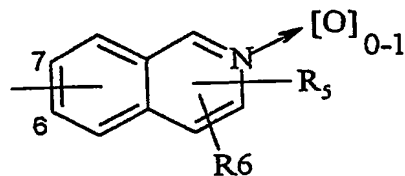
R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

n est 0 ou 1 ;

A représente un groupe de formule (a) ou (b)



(a)



(b)

où

10

$R_4$

représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle, un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino ;

$R_5$

représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un groupe CF<sub>3</sub> ;

15

$R_6$

représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy ;

un seul ou les deux atomes de la pipérazine pouvant être oxydés ;  
ainsi que leurs sels ou solvates.

Dans la présente description, le terme "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle" désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> saturé à chaîne droite ou ramifiée.

20

Dans la présente description, le terme "halogène" désigne un atome choisi parmi le chlore, le brome, le iode et le fluor.

Comme indiqué dans les formules (a) et (b) ci-dessus, les noyaux quinoléine et isoquinoléine peuvent être rattachés au reste de la molécule de formule (I) par l'un quelconque des atomes de carbone des positions 6 ou 7.

25

Des composés préférés de formule (I) sont ceux où n est zéro.

D'autres composés préférés sont ceux où  $R_2$  et  $R_3$  sont chacun un atome d'hydrogène.

D'autres composés préférés sont ceux où  $R_1'$  est un atome d'hydrogène.

30

D'autres composés préférés sont ceux où  $R_1$  et/ou  $R_1'$  est un groupe CF<sub>3</sub>.

D'autres composés préférés sont ceux où  $R_1$  et/ou  $R_1'$  est un atome de fluor.

D'autres composés préférés sont ceux où X est CH et  $R_1$  est dans la position 2 ou 3 du benzène.

D'autres composés préférés sont ceux où X est CH et  $R_1$  est un groupe CF<sub>3</sub>.

35

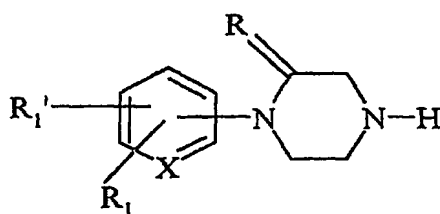
D'autres composés préférés sont ceux où X est N,  $R_1'$  est un atome d'hydrogène et la pyridine est substituée dans les positions 2,6.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) peuvent exister comme dérivés N-oxydes. Comme indiqué ci-dessus, les composés de formule (I) peuvent notamment porter un ou deux groupes N-oxyde sur la pipérazine ou bien sur la quinoléine ou l'isoquinoléine du groupe A, ou encore deux ou trois groupes N-oxydes peuvent simultanément être présents.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

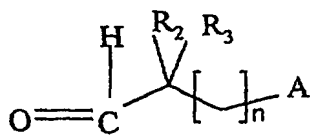
Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), dus au carbone asymétrique, quand l'un de  $R_2$  et  $R_3$  est un méthyle et l'autre un hydrogène, dans une proportion quelconque, font partie de la présente invention.

Les composés de formule (I) peuvent être synthétisés par un procédé qui prévoit une réaction de condensation/réduction à partir d'un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle X, R,  $R_1$  et  $R_1'$  sont tels que définis ci-dessus, avec un aldéhyde de formule (III) :



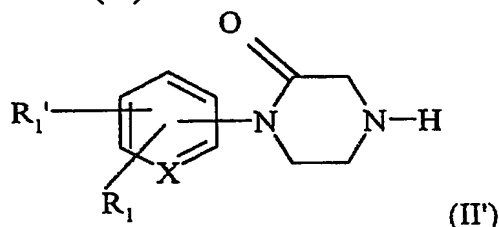
(III)

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  et  $A$  sont tels que définis précédemment, isolement du composé de formule (I) et transformation éventuelle en un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxydes.

La réaction de condensation/réduction est conduite en mélangeant les composés de départ (II) et (III) dans un solvant organique tel qu'un alcool tel que par exemple le méthanol, en milieu acide, en présence d'un agent de réduction tel que le cyano-borohydrure de sodium, selon les méthodes conventionnelles.

Les composés de départ de formule (II) où  $R$  est un atome d'hydrogène sont connus ou bien ils peuvent être préparés de façon analogue aux composés connus.

Les composés de formule (II) où  $R$  représente un atome d'oxygène, à savoir les composés de formule (II')



où  $R_1$ ,  $R_1'$  et  $X$  sont tels que définis ci-dessus, sont des composés nouveaux et constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

Les composés de formule (III) sont connus et peuvent être préparés comme décrit dans WO01/29026.

Les composés de formule (I) portant un groupe N-oxyde sur l'atome d'azote de la quinoléine ou de l'isoquinoléine peuvent être préparés à partir des dérivés N-oxyde des composés de formule (III).

Les composés de formule (I) portant un groupe N-oxyde sur les atomes d'azote de la pipérazine peuvent être préparés par oxydation des composé de formule (I) correspondant. Dans ce cas, le composé de formule (I) tel qu'obtenu par les synthèses ci-dessus, est soumis à une réaction d'oxydation selon les méthodes conventionnelles, par exemple à une réaction avec de l'acide m-chloro-perbenzoïque dans un solvant convenable et isolé selon les techniques usuelles bien connues à l'homme du métier.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés intéressantes vis-à-vis de l'inhibition du  $TNF-\alpha$ .

Ces propriétés ont été mises en évidence à l'aide d'un test visant à mesurer l'effet de molécules sur la synthèse du TNF- $\alpha$  induite chez la souris Balb/c par du lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia Coli* (055 :B5, Sigma, St Louis, Mo).

Les produits à tester sont administrés par voie orale à des groupes de 5 souris Balb/c femelles (Charles River, France) âgées de 7 à 8 semaines. Une heure après, le LPS est administré par voie intravéneuse (10 $\mu$ g/souris). Le sang de chaque animal est prélevé 1,5 heure après l'administration du LPS. Les échantillons sont centrifugés, le plasma est récupéré et congelé à -80°C. Le TNF- $\alpha$  est mesuré à l'aide de kits commerciaux (R et D, Abingdon, UK).

Dans ce test, des composés représentatifs de l'invention se sont montrés très actifs, en inhibant la synthèse du TNF- $\alpha$  même à doses très faibles.

Grâce à cette activité et à leur faible toxicité, les composés de formule (I) et ses sels ou solvates peuvent bien être utilisés dans le traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires ou comme analgésiques. Notamment les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour traiter l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéraire, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations.



Les composés de formule (I) et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables sont de préférence administrés par voie orale.

5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention par voie orale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des affections susmentionnées. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

10 Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

20 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

25 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

30 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

35 La quantité de principe actif à administrer dépend comme toujours du degré d'avancement de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient. Néanmoins, les doses unitaires comprennent généralement de 0,001 à 100 mg,

mieux de 0,01 à 50 mg, de préférence de 0,1 à 20 mg de principe actif, avantageusement de 0,5 à 10 mg.

5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une association comprenant un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables, et au moins un composé choisi parmi les agents immunosuppresseurs, tel que l'interféron bêta-1b; l'hormone adrénocorticotrope; les glucocorticoïdes tels que la prednisone ou la méthylprednisolone; les inhibiteurs de l'interleukine-1.

10 Plus particulièrement, les composés de l'invention peuvent être associés avec un composé choisi parmi le roquinimex (1,2-dihydro-4-hydroxy-N,1-diméthyl-2-oxo-3-quinolinecarboxanilide), le myloran (produit de la société Autoimmune contenant de la myéline bovine), l'antegren (anticorps humain monoclonal des sociétés Elan/Athena Neurosciences) l'interféron bêta-1b recombinant.

15 D'autres associations possibles sont celles constituées par un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et un bloqueur des canaux potassiques, tel que par exemple la fampridine (4-aminopyridine).

20 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une méthode de traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires ainsi que dans le traitement de la douleur, notamment l'athérosclérose, les maladies autoimmunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose kystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la  
25 résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le  
30 lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, l'attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections  
35 mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV,

cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations, comprenant l'administration d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables, seul ou en association avec d'autres principes actifs.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

#### PREPARATION 1

##### **1-(-3-trifluorométhylphényl)-pipérazin-2-one et son chlorhydrate**

##### **1a. N-benzylglycyl-N-(3-trifluorométhylphényl)-anilide et son chlorhydrate**

On mélange 105 g (0,44 mole) de beta-chloro-N-(3-trifluorométhylphényl)-acétamide et 570 ml d'acétonitrile et on y ajoute pendant 30 minutes, 56,2 ml de benzylamine, 49,1 g de triéthylamine et 15 ml d'acétonitrile. On chauffe au reflux pendant deux heures et ensuite on agite encore deux heures à la température ambiante. On refroidit à +5°C et on élimine par filtration le précipité formé. On évapore le solvant, on reprend le résidu dans de l'éther diéthylique et on prépare le sel chlorhydrate à l'aide d'une solution d'isopropanol saturée en acide chlorhydrique. On obtient 110 g du produit du titre.

P.f. (chlorhydrate) 139-141°C.

##### **1b. N-benzyl-N'-(3-trifluorométhylphényl)-éthylènediamine**

On mélange sous courant d'azote 2,15 g d'hydruure de lithium et aluminium, 60 ml d'éther diéthylique anhydre et on y ajoute pendant 20 minutes, 10 g (0,029 mole) du produit de la Préparation 1a sous forme de chlorhydrate. On chauffe au reflux pendant quatre et après on refroidit à 0°C et, avec précaution, on détruit l'hydruure en excès avec de l'eau. On sépare les deux phases on sèche la phase organique et on obtient le produit du titre sous forme d'huile.

##### **1c. N-benzyl-N-carbéthoxyméthyl-N'-(3-trifluorométhyl-phényl)-éthylènediamine et son chlorhydrate**

On mélange 47 g (0,159 mole) du produit de la Préparation 1b 22 g (0,159 mole) de carbonate de potassium anhydre, 70 ml d'éthylméthylcétone et on chauffe au reflux et on y ajoute pendant 3 minutes 26,5 g (0,159 mole) d'alpha-bromoacétate d'éthyle; on chauffe au reflux pendant une heure, on verse dans de l'eau et on extrait à l'éther diéthylique. On lave la phase organique avec une solution d'acide chlorhydrique 0,05 N et ensuite avec de l'eau. On ajoute à la phase organique 30 ml d'acide chlorhydrique 6 N à la température de 0-5°C et

après on y ajoute de l'acide chlorhydrique à 37% jusqu'à obtenir une solution limpide. On sépare les deux phases on lave la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique et ajoute de l'hydroxyde de sodium à 40% jusqu'à précipitation. On

5 filtre le solide et on obtient ainsi 34,8 g du produit du titre.  
P.f. (chlorhydrate) 116-118°C.

**1d. 1-(3-trifluorométhylphényl)-4-benzyl-pipérazin-2-one et son chlorhydrate**

On mélange sous courant d'azote 1,92 g de NaH à 54,4%, 100 ml de toluène et, en portions, 9 g (0,021 mole) du produit de la Préparation 1c. On chauffe au reflux pendant deux heures et après on dilue avec de l'éther diéthylique. On lave avec de l'eau, on sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. On prépare le sel chlorhydrate à l'aide d'une solution d'isopropanol saturée en acide chlorhydrique. On obtient 5,5 g du produit du titre.

15 P.f. (chlorhydrate) 278-281°C.

**1e. 1-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazin-2-one et son chlorhydrate**

On mélange 13,7 g (0,369 mole) du produit de la Préparation 1d, 150 ml d'éthanol à 95%, 5 ml d'eau, 1,4 g de Pd/C à 10% et on hydrogène à la température ambiante pendant deux heures. On élimine la catalyseur par filtration et on évapore le solvant. On cristallise le résidu dans 150 ml d'éthanol à 95%. On obtient 7,5 g du produit du titre.

20 P.f. (chlorhydrate) 276-278°C.

**EXEMPLE 1**

**7-(2-(4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl)éthyl)-isoquinoléine et son dichlorhydrate trihydraté.**

On mélange 0,4 ml de 1-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazine, 5 ml de méthanol, 0,35 ml d'acide acétique glaciale, 0,18 g d'acétate de sodium. On refroidit jusqu'à 0-5°C et on y ajoute 0,38 g (0,0022 mole) de 7-isoquinolyl-acétaldéhyde (telle qu'obtenue par la Préparation 1 de WO01/29026) et avec précaution, 0,35 g de cyanoborohydure de sodium. On agite pendant 1 heure à 0-5 °C et ensuite une nuit à la température ambiante. On ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique concentré, on agite pendant 10 minutes, on évapore le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu avec un mélange acétate d'éthyle/NH<sub>4</sub>OH dilué. On sépare les deux phases, sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle. On obtient le

composé du titre sous forme de base. On prépare le chlorhydrate à l'aide d'une solution d'isopropanol saturée en acide chlorhydrique. On obtient 0,06 g du produit du titre.

P.f. (dichlorhydrate trihydraté) 210-212°C.

**EXEMPLE 2**

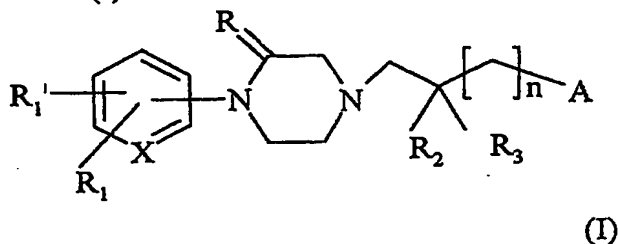
**7-(2-(3-oxo-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl)éthyl)-isoquinoléine et son dichlorhydrate.**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant la 1-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-2-one de la Préparation 1 (sous forme de base) au lieu de la 1-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazine on obtient le composé du titre.

P.f. (dichlorhydrate) 198-200°C.

## REVENDEICATIONS

## 1. Composé de formule (I) :



dans laquelle

10 X représente N ou CH ;

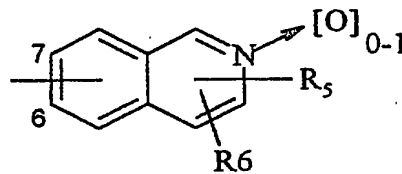
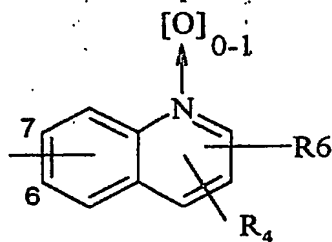
R représente deux atomes d'hydrogène ou un atome d'oxygène;

R<sub>1</sub> et R<sub>1</sub>' représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF<sub>3</sub> ;

15 R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

n est 0 ou 1 ;

A représente un groupe de formule (a) ou (b)



25 où

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle, un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe amino, mono(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino ;

30 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un groupe CF<sub>3</sub> ;

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy ;

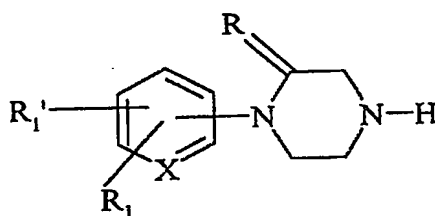
(a) et (b) étant rattachés par les atomes de carbone des positions 6 ou 7;

un seul ou les deux atomes de la pipérazine pouvant être oxydés;

35 ainsi que leurs sels ou solvates.

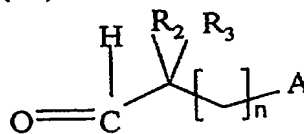
## 2. Composé selon la revendication 1 où n est zéro.

3. Composé selon les revendications 1 ou 2 où  $R_2$  et  $R_3$  sont chacun un atome d'hydrogène.
4. Composé selon les revendications 1 ou 2 où  $R_1'$  est un atome d'hydrogène.
5. Composé selon les revendications 1 ou 2 où  $R_1$  et/ou  $R_1'$  est un groupe  $CF_3$ .
6. Composé selon les revendications 1 ou 2 où  $R_1$  et/ou  $R_1'$  est un atome de fluor.
7. Composé selon les revendications de 1 à 3 où X est CH et  $R_1$  est dans la position 3 du benzène.
8. Composé selon les revendications de 1 à 3 où X est CH et  $R_1$  est dans la position 2 du benzène.
9. Composé selon les revendications de 1 à 3 où X est N,  $R_1'$  est un atome d'hydrogène et la pyridine est substituée dans les position 2,6.
10. Composé selon les revendications de 1 à 9 choisi parmi ses dérivés mono-N-oxyde, ses bis-N-oxyde et ses tri-N-oxyde.
11. La 7-(2-(4-(3-trifluorométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl)éthyl)-isoquinoléine, ses dérivés N-oxyde, ses sels et solvates.
12. Procédé pour la préparation du composé de la revendication 1 caractérisé en ce qu'on conduit une réaction de condensation/réduction d'un composé de formule (II) :



(II)

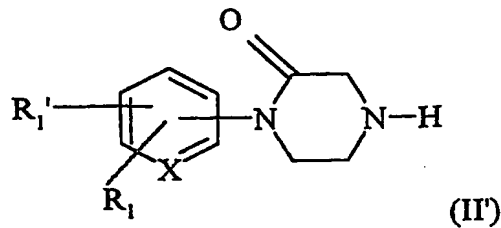
dans laquelle X, R,  $R_1$  et  $R_1'$  sont tels que définis ci-dessus, avec un aldéhyde de formule (III) :



(III)

dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ , n et A sont tels que définis précédemment, isolement du composé de formule (I) et transformation éventuelle en un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxydes.

13. Composé de formule (II')



dans laquelle

$X$  représente  $N$  ou  $CH$ ;

$R_1$  et  $R_1'$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe  $CF_3$ ;

ainsi que ses sels ou solvates.

14. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule (I) selon les revendications de 1 à 11 ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.
15. Composition selon la revendication 14 caractérisée en ce qu'elle contient de 0,001 à 100 mg de principe actif.
16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon les revendications de 1 à 11 ou d'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments analgésiques et/ou destinés au traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires.
17. Médicament comprenant en tant que principe actif un composé de formule (I) selon les revendications de 1 à 11 ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.





DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		SSL0099	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02/07507	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Phényl-et pyridyl - pipérazines, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		Baroni	
Prénoms		Marco	
Adresse	Rue	Sanofi-Synthelabo SPA Via GB Piranesi 38	
	Code postal et ville	20137	Milano ITALIE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		Bourrie	
Prénoms		Bernard	
Adresse	Rue	371, rue du Professeur Joseph Blayac	
	Code postal et ville	34184	Montpellier Cedex 04
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		Casellas	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	371, rue du Professeur Joseph Blayac	
	Code postal et ville	34184	Montpellier Cedex 04
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Peter Varady PG9395			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**